

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-085836

(43)Date of publication of application : 31.03.1995

(51)Int.Cl.

H01J 49/42

G01N 27/62

(21)Application number : 06-136728

(71)Applicant : VARIAN ASSOC INC

(22)Date of filing : 27.05.1994

(72)Inventor : WELLS GREGORY J
MARQUETTE EDWARD G
MARCH RAYMOND E
LONDY FRANK A

(30)Priority

Priority number : 93 68453 Priority date : 28.05.1993 Priority country : US

(54) METHOD OF HIGH MASS RESOLUTION SCANNING OF ION TRAP MASS SPECTROMETER

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a method of using a high-resolution quadrupole ion trap mass spectrometer.

CONSTITUTION: High resolution is achieved by eliminating a trap of unwanted ions using a low-speed scanning rate, a known mass reference mixture is used, and precise mass calibration is achieved by using a second auxiliary AC diode voltage for radiating a reference ion almost at the same time, when a target ion sample is emitted from the trap. A spatial electric lead in the trap is kept constant, and insatiability of a main source of a mass axis is eliminated. In ionization, an auxiliary diode voltage of a wide bandwidth is applied to an ion trap, and unwanted ions are eliminated. At a part of ionization time, a wide bandwidth is constructed to leave both of samples and reference ions at the ion trap in the remaining time. A relative length of both parts of the ionization time is adjusted, and a full spatial electric load of the ion trap is kept constant, without opposing change in sample ion density.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-85836

(43) 公開日 平成7年(1995)3月31日

(51) Int. Cl. ⁶ 識別記号 F I
H01J 49/42 4230-5E
G01N 27/62 L 9115-2J

審査請求 未請求 請求項の数17 F D (全12頁)

(21) 出願番号 特願平6-136728

(22) 出願日 平成6年(1994)5月27日

(31) 優先権主張番号 068453

(32) 優先日 1993年5月28日

(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 591030673

バリアン・アソシエイツ・インコーポレイ
テッド

VARIAN ASSOCIATES, I
NCORPORATED

アメリカ合衆国カリフォルニア州パロ・ア
ルト、ハンセン・ウェイ3050番地

(72) 発明者 グレゴリー・ジェイ・ウェルズ

アメリカ合衆国カリフォルニア州フェアフ
ィールド、ビーチウッド・コート 3011

(74) 代理人 弁理士 竹内 澄夫 (外1名)

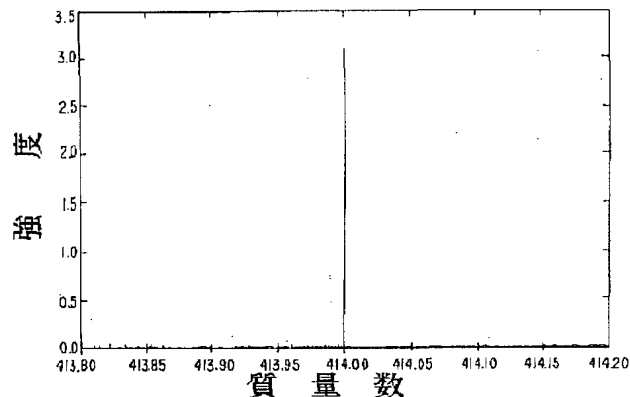
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 イオントラップ質量分析計の高質量分解走査の方法

(57) 【要約】 (修正有)

【目的】 高分解四極子イオントラップ質量分析計を使用する方法を開示する。

【構成】 低速走査率を使用し不必要なイオンのトラップを除くことによって高分解能を達成し、周知の質量の基準混合物を使用し、対象のイオンサンプルがトラップから放出されるのとほぼ同時に基準イオンを放出するために第2の補助AC二極電圧を使用することによって正確な質量校正を達成する。トラップ内の空間電荷は一定に保たれ、質量軸の主ソースの不安定性を除く。イオン化中、広帯域の補助双極子電圧をイオントラップに印加、不必要なイオンを除く。イオン化時間の一部で、広帯域信号をイオントラップにサンプルイオンのみを残すために構築し、残り時間でイオントラップにサンプルおよび基準イオンの両方を残すために構築する。イオン化時間の两部分の相対的な長さを調節して、イオントラップの全空間電荷をサンプルイオン濃度の変化に逆らわずに一定に保つ。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】 四極子イオントラップ質量分析計を使用する方法であって、(a) 対象の範囲のイオンがイオントラップ内に安定的に保持されるように、前記イオントラップ内にトラッピング場を確立させる工程と、(b) 前記イオントラップにサンプル混合物を導入する工程と、(c) 前記イオントラップに基準混合物を導入する工程と、(d) サンプルイオンおよび基準イオンが前記イオントラップ内にトラップされるように、前記サンプル混合物および前記基準混合物をイオン化する工程と、

(e) 第 1 および第 2 の補助 AC 双極子電圧を前記イオントラップに印加する工程と、(f) 前記基準イオンが前記第 1 の補助 AC 双極子電圧によって前記イオントラップから共鳴的に放出され、前記サンプルイオンが前記第 2 の補助 AC 双極子電圧によって前記イオントラップから共鳴的に放出されるように、前記イオントラップを走査する工程とから成る、ところの方法。

【請求項 2】 請求項 1 記載の方法であって、前記イオントラップを走査する工程 (f) に先行して前記イオントラップから不必要なイオンを放出させる工程から更に成る、ところの方法。

【請求項 3】 請求項 2 記載の方法であって、前記サンプルイオンおよび前記基準イオンの所望の一定空間電荷条件を維持する工程から更に成る、ところの方法。

【請求項 4】 請求項 3 記載の方法であって、請求項 1 記載の工程 (a) から (f) が繰り返され、第 1 および第 2 の走査が実行され、前記サンプルおよび基準イオンの前記所望の空間電荷条件を維持する前記工程が前記第 2 の走査中に前記条件を調節するために前記第 1 の走査からの情報を使用することから成る、ところの方法。

【請求項 5】 請求項 1 記載の方法であって、高い質量電荷比の前記イオンが低い質量電荷比の前記イオンの前に前記トラップから走査される、ところの方法。

【請求項 6】 請求項 1 記載の方法であって、前記第 1 および第 2 の補助 AC 双極子電圧が、前記イオントラップが走査されるときに前記基準イオンおよび前記サンプルイオンが相対的に短い時間内で放出されるように選択される、ところの方法。

【請求項 7】 請求項 1 記載の方法であって、前記基準イオンおよび前記サンプルイオンが、1 秒以下である時間間隔内で前記トラップから走査される、ところの方法。

【請求項 8】 請求項 2 記載の方法であって、第 1 の広帯域放出信号が第 1 のイオン化時間周期 t_1 中に前記イオントラップに印加され、前記第 1 の広帯域信号が、前記サンプルイオン以外の全てを前記イオントラップから放出するのに必要な周波数成分を有し、

第 2 の広帯域放出信号が第 2 のイオン化時間周期 t_2 中に前記イオントラップに印加され、前記第 2 の広帯域信号が、前記基準イオンおよび前記サンプルイオン以外の全てを前記イオントラップから放出するのに必要な周波数成分を有する、ところの方法。

【請求項 9】 請求項 8 記載の方法であって、前記 t_1 および t_2 の相対的間隔が、前記イオントラップに導入されたサンプルのレベルにおける変化に逆らわずに前記イオントラップ内の一定空間電荷を維持するために調節される、ところの方法。

【請求項 10】 イオントラップ質量分析計を使用する方法であって、(a) 対象の範囲のイオンがイオントラップ内に安定的に保持されるように、前記イオントラップ内にトラッピング場を確立させる工程と、(b) サンプルイオンが前記イオントラップ内にトラップされるように、前記イオントラップにサンプルマトリックスを導入し、前記サンプルマトリックスをイオン化する工程と、(c) 選択された狭い質量範囲内に陥らない前記トラップ内のイオン全部を共鳴的に放出する工程であって、それによって高分解質量分析を妨げる空間電荷のソースを除去する、工程と、(d) 前記選択された狭い質量範囲内のイオンを継続的に放出するために、前記イオントラップをゆっくりと走査する工程と、(e) 前記イオントラップから放出された前記イオンを検出する工程とから成る、ところの方法。

【請求項 11】 請求項 10 記載の方法であって、工程 (e) の第 1 の実行中に得られた情報を使用して、2 回目の工程 (a) から (e) を繰り返すことから更に成り、工程 (c) の第 2 の実行後に前記イオントラップ内に保持されたイオンの量を調節し、前記選択された狭い質量範囲内の前記イオンの前記空間電荷が所望のレベルで保持される、ところの方法。

【請求項 12】 請求項 10 記載の方法であって、前記イオントラップに基準混合物を導入する工程から更に成る、ところの方法。

【請求項 13】 請求項 12 記載の方法であって、第 1 の広帯域放出信号が第 1 のイオン化周期 t_1 中に前記イオントラップに印加され、前記第 1 の広帯域信号が、前記サンプルイオン以外の全てを前記イオントラップから放出するのに必要な周波数成分を有し、第 2 の広帯域放出信号が第 2 のイオン化周期 t_2 中に前記イオントラップに印加され、前記第 2 の広帯域信号が、前記基準イオンおよび前記サンプルイオン以外の全てを前記イオントラップから放出するのに必要な周波数成分を有する、ところの方法。

【請求項 14】 請求項 13 記載の方法であって、前記 t_1 および t_2 の相対的間隔が、前記イオントラップに導入されたサンプルのレベルにおける変化に逆らわずに前記イオントラップ内の一定空間電荷を維持するために調節される、ところの方法。

【請求項 1 5】 四極子イオントラップ質量分析計を使用する方法であって、(a) 対象の範囲のイオンがイオントラップ内に安定的に保持されるように、前記イオントラップ内にトラッピング場を確立させる工程と、

(b) 前記イオントラップにサンプルマトリックスを導入する工程と、(c) 前記イオントラップに基準混合物を導入する工程と、(d) サンプルイオンおよび基準イオンが前記イオントラップ内にトラップされるように、前記サンプルマトリックスおよび前記基準混合物をイオン化する工程と、(e) いかなる少なくとも 2 個の選択された狭い質量範囲内にも陥らないイオン全部を前記イオントラップから共鳴的に放出する工程であって、前記第 1 の選択された質量範囲が対象の前記サンプルイオンの質量を含み、前記第 2 の質量範囲が前記基準混合物の質量を含み、それによって高分解質量分析を妨げる空間電荷のソースを除去する、工程と、(f) 前記選択された狭い質量範囲内のイオンを放出するために前記イオントラップを走査する工程と、(g) 工程 (f) 中に前記イオントラップから放出された前記イオンを検出する工程とから成る、ところの方法。

【請求項 1 6】 請求項 1 5 記載の方法であって、前記トラップを走査する前記工程が、少なくとも 2 個の補助 AC 双極子電圧を前記トラップに印加することから成り、各々の選択された狭い質量範囲のための 1 個の補助双極子電圧があり、それによって前記第 1 の選択された狭い質量範囲のサンプルイオンが前記補助 AC 双極子電圧の 1 個によって放出され、前記第 2 の選択された狭い質量範囲の基準イオンがその他の前記補助 AC 双極子電圧によって放出され、前記第 1 および第 2 の質量範囲が独立的に走査される、ところの方法。

【請求項 1 7】 四極子イオントラップ質量分析計を使用する方法であって、(a) 対象の範囲のイオンがイオントラップ内に安定的に保持されるように、前記イオントラップ内にトラッピング場を確立させる工程と、

(b) 前記イオントラップにサンプルマトリックスを導入する工程と、(c) 前記イオントラップに基準混合物を導入する工程と、(d) サンプルイオンおよび基準イオンが前記イオントラップ内にトラップされるように、前記サンプルマトリックスおよび前記基準混合物をイオン化する工程であって、イオン化する前記工程が、第 1 のイオン化周期 t_1 中に第 1 の広帯域放出信号を前記イオントラップに印加し、前記広帯域信号が、前記サンプルイオン以外の全てを前記イオントラップから放出するのに必要な周波数を有し、その後、第 2 のイオン化周期 t_2 中に第 2 の広帯域放出信号を前記イオントラップに印加し、前記第 2 の広帯域信号が、前記基準イオンおよび前記サンプルイオン以外の全てを前記イオントラップから放出させるのに必要な周波数を有し、前記イオントラップのイオン全部が 2 個の選択された狭い質量範囲内に陥り、前記第 1 の選択された質量範囲が対象の前記

サンプルイオンの質量を含み、前記第 2 の質量範囲が前記基準混合物の質量を含む、工程と、(e) 前記選択された狭い質量範囲内のイオンを放出するために前記イオントラップを走査する工程と、(f) 工程 (e) 中に前記イオントラップから放出された前記イオンを検出する工程とから成る、ところの方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、質量分析計の分野に関し、特に 3 次元四極子イオントラップ質量分析計から非常に高い質量分解能を得るための方法に関する。

【0002】

【従来技術及び発明が解決しようとする課題】 多数の異なるタイプの質量分析計が当業者に知られ、各々はそれ自体固有の利点と不利点とを有している。本発明は、ポール (Paul) らによって 1960 年に初めて特許を得られた 3 次元四極子イオントラップ質量分析計 (“イオントラップ”) を使用する方法に関する。近年、イオントラップ質量分析計は、比較的低コストで、製造し易く、しかも相対的に長い時間、大きい質量範囲にわたってイオンを貯蔵するというその特有の性能により、一部で一般的なものとなってきた。それにもかかわらず、現に利用されている、イオントラップを使用する最も一般的な方法では非常に高い質量分解能 (mass resolution) が得られない。

【0003】 四極子イオントラップは、リング状エレクトロードと、2 個のエンドキャップエレクトロードとから成る。考案的に、リングエレクトロードおよびエンドキャップエレクトロードは共に、同軸的に配置され対称的に空間があげられた双曲線状の表面を有する。AC および DC 電圧 (在来的に “V” および “U” で表される) をこれらエレクトロードに組み合わせることによって四極子トラッピング場が創られる。これは、四極子トラッピング場を創るために、固定周波数 (在来的に “f” で表される) AC 電圧をリングエレクトロードとエンドキャップエレクトロードとの間に印加することによって簡単になされ得る。付加的な DC 電圧の使用は選択的なものであり、イオントラップの商業的な実施例では DC 電圧は通常使用されていない。固有の周波数および振幅の AC 電圧を使用することによって大きい質量範囲が同時にトラップされることが示される。

【0004】 イオントラップによって創られた四極子トラッピング場の数学的演算は、与えられた赤道半径 r_0 のエレクトロード、トラップの中心から軸線 $r = 0$ に沿って z_0 の距離のエンドキャップ、および与えられた U 、 V および f の値においてトラップされるであろうイオンの質量電荷比 (m/e 、または通常 m/z で表される) が、 $a_z = -16 e U / [m (r_0^2 + 2 z_0^2) \Omega^2]$ (方程式 1)、および $q_r = +8 e V / [m (r_0^2 + 2 z_0^2) \Omega^2]$ (方程式 2) の解に従うかどうかというこ

とである。ここで、 Ω は $2\pi f$ に等しい。

【0005】これらの方程式を解法して、選択された m/e を有する与えられたイオンの種類の a_z および q_z の値が得られる。点 (a_z, q_z) が安定エンベロブ (the stability envelop) 内部に写像する場合、イオンは四極子場によってトラップされる。点 (a_z, q_z) が安定エンベロブ外部に陥る場合、イオンはトラップされず、トラップ内で創られるこのようなイオン全てが直ちに放出されるであろう。U、V および f の値を変化させて特定のイオンの種類を安定にすることができる。方程式 1 から、 $U=0$ (つまり、トラップには DC 電圧が印加されていない) であるとき、 $a_z=0$ である。

【0006】イオントラップを使用する典型的な方法は、電圧をトラップエレクトロードに印加させて広い質量範囲にわたってイオンを残すトラップ場を確立させる工程と、サンプルをイオントラップに導入する工程と、このサンプルをイオン化する工程と、次いでトラップ内に貯蔵されたイオンが放出され増加する質量のオーダーで検出されるようにトラップの内容物を走査する工程とから成る。典型的に、イオンは 1 個のエンドキャップの貫通口を通じて放出され電子掛算器 (electron multiplier) で検出される。

【0007】サンプル分子をイオン化するための方法が多数存在する。最も一般的に、サンプル分子がトラップ内に導入され電子ビームがトラップボリューム (trap volume) 内のサンプルをイオン化するように作用する。これは、電子衝突イオン化またはトラップボリューム内のサンプルをイオン化することとして参照される。これは、電子衝突イオン化または“EI”のように参照される。変形的に、試薬混合物のイオンがイオントラップ内で創られるか或いはイオントラップに導入され、サンプルのイオン化を引き起こさせる。この技術は、化学的イオン化または“CI”として参照される。レーザービームを使用する光イオン化のような、サンプルをイオン化する他の方法もまた知られている。本発明の目的において、イオンを創るために使用される特定のイオン化技術は重要でない。

【0008】ひとたびイオンが形成されトラップ内に貯蔵されると、多数の技術が、対象の特定イオンを遊離 (isolation) し、(MS)² 実験を実行するために利用できる。(MS)² 実験において、“パレント (parent)”イオンと呼ばれる遊離されたイオンまたはイオン群は分解されて“ドータ”イオンを創り、ドータイオンはそれ自身が検出されるかまたは分解して“グランドドータ”イオンを創り得る。遊離技術は、以下で説明するように、補助電圧を使用することおよび/またはトラッピング電圧を扱うことを含んでいる。

【0009】どのようなタイプの実験がイオントラップで行われてもかまわないが、最終的にトラップに存在するイオンが何であるかを決定する必要がある。上記のと

おり、これは、イオンが放出され検出されるように、トラップを走査することを一般的に含んでいる。米国特許第 4540884 号は 1 個以上の基本的トラッピングパラメータ、例えば U、V、または f を走査するための技術を開示し、トラップしたイオンを不安定にしてトラップから出すことを連続的に起こさせる。不安定なイオンは軸方向に出て行き、例えば上述のような標準的な電子回路に連結した電子掛算器のような多数の技術を使用して検出される。

10 【0010】米国特許第 4540884 号で教示された好適な方法において、DC 電圧 (U) は 0 に設定される。上述のように、方程式 1 から、 $U=0$ のとき、全ての質量値で $a_z=0$ である。方程式 2 からわかるように、 q_z の値は V に正比例し粒子の質量に反比例する。同様に、V の値が大きければ q_z の値も大きくなる。好適実施例において、米国特許第 4540884 号の走査技術は V の値をランプ (ramp) することによって与えられる。V が正に増加すると、特定の質量電荷比の q_z の値は、安定領域から不安定のものを通過する点へと増加する。結果的に、質量電荷比を増加させるイオンの軌線 (trajectory) は連続的に不安定になり、それらがイオン

20 トラップから出て行くときに検出される。

【0011】イオントラップの内容物を走査する他の周知の方法にしたがって、補助 AC 電圧がトラップのエンドキャップを横切って印加され、四極子場を補助する振動双極子場を創る。この方法において、補助 AC 電圧は主 AC 電圧 (V) と異なる周波数を有する。補助 AC 電圧は特定質量のトラップしたイオンを軸方向でそれらの“永年 (secular)”周波数で共鳴を起こさせる。イオンの永年周波数が補助電圧の周波数に等しいとき、エネルギーがイオンによって効率的に吸収される。十分なエネルギーがこの方法で特定質量のイオンに結合されると、これらイオンは軸方向にトラップから放出され、継続的に検出される。補助双極子場を使用して特定イオン質量を励起させる技術は軸方向変調 (axial modulation) と呼ばれる。さらに、軸方向変調は、不必要なイオンをトラップから放出するために使用され、(MS)² 実験に

30 関係してトラップのイオンをバッファガス (buffer gas) と衝突させ分解させる。イオントラップの特定質量のイオンの永年周波数は基本トラッピング電圧 V の絶対値に従う。よって、異なる質量のイオンを補助 AC 電圧と共鳴させる方法が 2 つある。1 つは固定したトラッピング場で補助電圧の周波数をランプ (ramp) することができ、または 1 つは補助電圧の周波数を一定に保ったままトラッピング場の絶対値 V を変化させることができる。典型的に、軸方向変調を使用してイオントラップを走査すると、補助 AC 電圧の周波数が一定に保たれ V がランプされて断続的に高い質量のイオンが放出される。V の値をランプさせる利点は、補助電圧の周波数を変化させて達成されるものよりも良好な線形を与えることが比較

40

50

的簡単にできるということである。このトラップを走査する方法はここで共鳴放出走査 (resonance ejection scanning) と呼ばれる。

【0012】トラップしたイオンの共鳴放出走査は、米国特許第4540884号で教示された質量不安定技術を使用して達成されたものよりも一層良好な感度を与え、一層狭く一層良好に画成されたピーク (peak) を発生させる。言い換えると、この技術は一層良好な全体的な質量分解能を与える。共鳴放出はまた一層広い質量範囲にわたってイオンを分析する能力を実質的に増加させる。

【0013】走査技術として共鳴放出を使用するイオントラップの商業的実施例では、補助AC電圧の周波数がACトラッピング電圧の周波数の約半分に設定される。補助電圧およびトラッピング電圧の周波数の関係が、共鳴におけるイオンの q_z (上述の方程式2で定義した) の値を決定することが示される。実際、補助電圧が動作する q_z の値で特徴づけられることが時々ある。

【0014】イオントラップから非常に高い質量分解能を達成するための顕著な制限因子は、トラップの内容物が走査される率である。典型的に、商業的なイオントラップは、5555原子質量単位 (amu) 毎秒 (同等に、これは、190 μ s 毎 amu の走査率である) の固定した率で走査するように設計されている。

【0015】商業的に、ほぼ全てのイオントラップはガスクロマトグラフ (GC) に連結して販売され、GCは実質的にフィルターをイオントラップに入力するように働く。しかし、GCからの流れが連続的であり、新型の高分解GCは、時々何秒かだけ継続する狭いピーク (peak) を与える。狭いピークを検出するために、少なくとも1秒に1回の完全なイオントラップの走査を実行することが必要である。これは、広い質量範囲を網羅するために高速の走査率の使用が必要である。

【0016】このような関係において、約2000の質量分解が、典型的に、上述の共鳴放出を使用して達成でき得る全てである。近年、この質量分解能に対して顕著な改良が達成されたという多種の実験が報告されてきた。しかし、これら実験全てに使用された技術は顕著な欠点を有している。

【0017】始めに、質量分解能が100の因子で走査率を単に低速にすることによって改良され、走査1 amuに要する時間が約18 msに増加された。これは、質量502において質量分解能を33000に改良することを示した。

【0018】質量分解能を改良するための他の実験は、トラッピング電圧の絶対値よりもむしろ補助双極子電圧の周波数を走査することを含んでいた。しかし、これは、広い質量範囲にわたって行うことが困難であり、一層複雑な電子が必要である。それにもかかわらず、この技術を使用したある実験が、 m/z が502において、

45000以上の質量分解能を得た。

【0019】質量分解能のその他の実験が、333の因子 (これは、質量範囲の6倍の拡張に係する率で2000倍の減衰によってわかった) によってさらに低速にした走査率のときに示された。この実験において、1130000の質量分解能が、 m/z が3510におけるCsIにおいて達成された。得られたピークのFWHM (full width at half maximum) は3.5 m amuであった。高質量分解分光学を参照することにおいて、分解能そのものよりもむしろ半分の高さ (つまり、FWHM) においてピーク幅を見積もることが一般的に一層有益である。

【0020】これら改良のいくつかは非常に劇的なものであったが、それらに関して多種の問題がある。多くの場合において、非常に低速の走査率は、相対的に短時間で広い質量範囲を走査する必要があるため実用的でない。低速走査 (slow scan) は雑音 (noise) が相対的に高いが、低速走査を使用するとき、従来の方法を使用して、多種の走査の結果を平均することにより信号対雑音比 (S/N比) を改良することは困難である。特に、時間の質量軸の不安定性は質量ピークの場所を時間にわたってドリフト (drift) し、走査間の時間を長くすると問題が大きくなる。この問題はイオントラップの電子工学、主にRF電子工学の不安定性に帰因するものと一般に考えられている。また、1つの実験からその次ぎへの、または単一の実験上のイオントラップの空間電荷差は質量軸の不安定性に寄与する。

【0021】質量分解能が増加すると質量決定の正確さが一層困難な問題となる。上述の技術を使用して非常に狭い質量ピークを得ることは可能であり得るが、高度に分解したピークの正確な質量数を決定することは完全に異なるもので非常に困難な問題である。これを解決するために使用された1つの方法が、校正の目的のための周知の質量の基準混合物、例えばCsI、の内的基準化を導入することであった。ある報告された実験が、CsI原子が固体プローブ (solid probe) を使用するトラップ外部から導入されることによる方法を開示している。しかし、この方法は、例えば50000よりも大きい質量分解能が含まれる場合のように、非常に高い分解能技術を使用する場合の効果が示されていなかった。また、多くの場合において、基準イオンが質量において対象のサンプルイオンに近づかない。このような場合において、上述の質量軸の不安定性に係して、対象のサンプルイオンと校正質量との間でイオントラップを走査するために必要な相対的に長い時間が、非常に高い質量分解能に有用な技術であることからこれを排除する。例えば、サンプルイオンが414の質量電荷比を有し、基準イオンが502の質量電荷比を有する場合、5 amu/秒の走査率においてそれらの間で走査するのに約18秒かかる。理論では、質量において対象のイオンに近づく

較正質量を選択しようとすることは可能であり、それらの間の走査時間が最小にされるが、これは、実際的な状態ではないようである。

【0022】付加的に、そのタイプのおおよそ全ての機器を有するとき、イオントラップの力学的範囲が制限され、トラップが最適な数のイオンで満たされるときに最も正確で有用な結果が得られることが知られている。トラップに存在するイオンが少なすぎると、感度が低く、ピークが雑音に圧倒される。トラップに存在するイオンが多すぎると、空間電荷効果がトラッピング場を顕著にゆがめ、ピーク分解能が劣化する。従来の技術が自動利得制御 (automatic gain control) (AGC) 技術を使用してこの問題を処理していたことで、トラップの全電荷が集積され一定レベルで保たれた。従来技術のAGC技術は、トラップの全電荷が様々の質量間でどのように分布されているかを区別して認めることができず、集積した電荷全部が質量全ての間で等しく分布されるのか或いは単一の質量で存在するのかが決定できない。特に、従来のAGC技術はトラップの内容物の高速の“前走査 (prescan)”を使用し、質量範囲全体にわたってトラップに存在する電荷を集積する。この方法は通常の低質量分解走査において許容可能なものであるが、高分解能において、非常に高い分解能で走査される特定質量近傍で質量電荷比を有するイオンのために電荷量を制御することが極めて重要なことである。

【0023】

【課題を解決するための手段】このことから、本発明の目的は、イオントラップを使用するための技術を提供し、非常に高い質量分解能を提供することである。

【0024】本発明の他の目的は、質量軸の不安定性を補償する高分解能のイオントラップを使用する方法を提供し、信号対雑音比を改良することである。

【0025】本発明のその他の目的は、非常に高い質量の精度を達成することにおいて較正イオンの使用を妨げる質量軸の不安定性を克服することである。

【0026】本発明のその他の目的は、低速走査率 (slow scan rate) であるが、サンプルおよび基準イオンを狭い時間間隔で検出することができることである。

【0027】本発明のその他の目的は、選択したイオンの種類のイオントラップの力学的な範囲を制御するための方法を提供し、非常に高い質量分解能を達成することである。

【0028】本発明のこれらおよび他の目的は、特許請求の範囲および添付図面を含む本明細書を読むことで当業者には明らかであり、四極子イオントラップ質量分析計を動作させるための方法で認められる。1つの態様において、本発明は、質量においてサンプルイオンと同様でないことを要する対象のサンプルイオンおよび基準イオンを貯蔵するためにトラッピングパラメータを操作 (manipulate) する工程と、2つの補助的

エンドキャップエレクトロードに印加する工程とを含み、双極子電圧の周波数が選択され、トラッピング電圧の振幅が走査されるとき基準イオンおよびサンプルイオンが短時間間隔、好適に1秒以下でトラップから放出される。好適に、サンプルイオンまたは基準イオンのいずれか一方の高質量電荷比のイオンがトラップから速やかに放出され、その後低質量電荷比に従う。さらなる態様において、トラップは、サンプル及び基準イオン以外のイオン全部がパージ (purge) される。本発明の他の態様において、サンプルおよび基準イオンの一定空間電荷条件が、前走査に基づくイオン化時間を調節することで維持される。

【0029】

【実施例】本発明は、商業的な四極子イオントラップ質量分析計の質量分解能、信号対雑音比、および質量較正精度を改良するものであって、高質量分解走査に使用される。四極子イオントラップ質量分析計 (“イオントラップ”として参照される) は商業的にも科学的にも重要な周知の装置である。イオントラップの動作の一般的な手段は、上述のように既に開示され、多数の文献で取り上げた科学的道具であることから、より詳細な説明を必要としない。

【0030】走査速度を遅くすることによってイオントラップの質量分解能を改良することができるがまた取り上げられる。イオントラップの商業的な実施例は5555 amu 毎秒の率でトラップの内容物を走査する。本発明は一部でこれら問題のいくつかを克服するものである。さらに、走査したピーク (peak) の高質量分解能が正確な質量割り当ての問題を解決しない。正確な質量割り当ては多数の因子に影響され、その因子の1つはトラッピング場でDCオフセットとして作用するイオントラップの空間電荷であり、一定に維持されない場合、1つの実験から他へ質量ピークの位置が変化する。

【0031】(イオンの“質量(mass)”という言葉で省略的に使用されることはこの分野において一般的であるが、実際に計測されるものであるイオンの質量電荷比がより正確である。便宜的に、この明細書は一般的に使用されているものを採用し、質量電荷比の意味で“質量”という言葉を使用する。) 図1はサンプルPFTBA (パーフルロトリブチルアミン) (perfluorotributylamine) のみを含むイオントラップの内容物の質量スペクトルの一部分である。この混合物は、質量69、100、131、212、264、414、502、および614においてイオンが存在するため、質量較正基準としてよく使用される。特に、図1は質量数413.80と414.20との間の質量スペクトルを示す。この質量スペクトルは、周知の従来技術である共鳴放出走査技術に従って得られたが、従来技術で典型的に使用されたもの (つまり、この質量範囲において55.5 amu 毎秒) よりも遅い5 amu 毎秒の走査率を使用した。利用され

た共鳴放出技術において、補助 AC 双極子電圧はイオントラップに印加され、トラップイオン外で共鳴するように使用され、このトラップイオンの永年周波数は補助電圧の周波数に等しい。上述のように、主トラッピング電圧の振幅を走査することによって、トラップしたイオンはトラップ外で継続的に走査される。

【0032】図1を考察すると、質量414が認められるべきところに描かれた質量範囲にわたって単一のピークが認められないことが示されている。よって、トラップが広い質量範囲にわたってイオンで満たされるときそれらは全てイオントラップ内の全空間電荷に寄与する。イオントラップが、高い率、例えばこの質量範囲の55.5 amu 毎秒またはそれ以上の典型的な高速走査率 (fast scan rate) で走査されるとき、質量間の空間電荷の寄与は顕著な効果を有しない。しかし、トラップが極めて遅い走査率で走査されるとき、寄与した空間電荷は、特定質量のイオンの全てが短時間間隔で共に放出されることを防ぐ。実際、空間電荷の効果は、同一の質量のイオンが場の状態の広範囲にわたって放出されるようにし、よって、質量強度および分解能が失われる。

【0033】図2は、質量414が走査前に遊離 (isolate) された高速の質量であることを除き、図1に描かれた実験と全ての材料において識別的な実験で得られた質量スペクトルを示す。(図2の横軸は図1のものと同一であるが、強度のスケール (scale) は実質的に異なる。) 図3は、図2の質量スペクトルの一部分の拡大図であり、質量414ピークの有限幅を示すことで、得られた質量分解能を示している。不必要なイオンの除去が、ピークの分解能および高さに大きく影響していることがわかる。

【0034】狭い質量範囲に個々のイオンまたはイオン群を遊離 (isolate) する方法は、当業者によって周知である。これを達成するために有用な技術が、1992年7月31日出願の米国特許出願第07/923093号に開示され、これを参照してなされる。概略的に、この米国出願で教示される方法は、対象のイオンを共鳴的に放出する周波数成分が欠けてそれらイオンが保有されるが、イオントラップから不必要なイオンを共鳴的に放出するために必要な周波数成分全てを含む合成補助双極子波形を創る工程を含む。

【0035】本発明の好適実施例は、従来技術で一般的であるように、トラップを繰り返して走査する工程を含む。走査の各々において、対象のサンプルイオン (および、選択的に、以下で説明するように、基準イオン) の質量を網羅する狭い質量範囲が上述のようにイオントラップに遊離される。イオントラップの内容物が次いで検出されると、残った対象のイオンの種類のみに帰して得られるトラップの全電荷が集積 (integrate) される。1走査からの集積した質量は次いで継続する走査のイオン化時間を調節するために使用され、不必要なイオンの放

出後、トラップの全電荷が最適な一定レベルで保たれる。これは、“前走査”工程でイオントラップの全種類の全電荷を集積することによってトラップの全電荷を調節するのみである従来の AGC 技術とは対照的である。従来技術は質量分布を考慮していないので、遊離した質量と共に実施するときには有用なものでないことがわかる。高分解走査において、対象の特定質量と顕著に異なる質量電荷比を有するイオンのため、制御または除去される電荷量が極めて重要である。

10 【0036】イオントラップの走査率を減少させることは質量分解能を改良するために効果的な方法であるが、顕著に異なる現存する実用的問題である質量の間の走査に時間がかかる。RF 不安定性および他の因子 (例えば空間電荷) が正確な質量決定に影響することから、実験が校正の目的で周知の質量の基準混合物を使用することがある。しかし、この基準混合物は、サンプルの質量と顕著に異なる質量を有する場合、2個の質量の間の走査にかかる時間が顕著となる。実験の長さということでこの現存する実用的問題を行うだけでなく、拡張した時間周期中にシステムエレクトロニクスが質量軸の不安定性を引き起こすことになり得る。さらに、トラップの内容物は、背景ガス、衝突フラグメント (collisional fragment) 等のため、拡張した時間周期にわたって変化し得る。これら変化は、トラップ内の空間電荷に影響し、さらに質量軸の安定性に影響する。

20 【0037】本発明は、2個の補助 AC 二極電圧を使用することによってこの問題を克服し、イオントラップからサンプルおよび基準イオンを独立的に放出し、それらはほぼ同時に放出される。2個の正確に決定された補助波長を使用することによって、対象のサンプルイオンおよび基準イオンが放出されるとき独立的に制御することができ、これら2事象間のいかなる所望の時間間隔も使用される。好適に、2種類のイオンの放出の間の時間間隔が非常に短く、1秒よりも顕著に小さく、好適に100分の数秒である。2つの放出の一時的な空間での制限のみが十分な時間を許容する必要があり、サンプルイオンの正確な質量についてのいかなる不確定性をも含んで、個々のピークが十分に分解される。低速走査法を使用すると、ピーク幅が数ミリ秒だけ移動する。この技術は、サンプルから基準の質量範囲全体にわたってトラップを走査する必要性を除去する。

30 【0038】図4(a)は、公称サンプルイオン“S”、基準イオン“R₁”、およびその同位体“R₂”、および多種のマトリックスイオン“M”を含む通常の低分解能条件 (例えば、通常的高速走査率を使用するもの) における質量スペクトルを示す。図4

(b) はサンプルおよび基準イオンを遊離した後に得られたスペクトルを示す。図4(b)において、サンプルイオンと基準イオンとの間の質量領域におけるイオン全部がイオントラップに残される。変形的、および好適

に、公称イオン質量と基準質量との間のイオンはまた、共鳴放出によるように、イオントラップから除去される。図 4 (c) は公称サンプライオン近傍の質量スペクトルの高分解走査（例えば、低速走査率を使用するもの）を示す。サンプライオンが実際のサンプライオンと多種の付加的マトリックスイオンとに分解されることがわかる。走査が仮に公称イオンから多種の付加的マトリックスイオンへと続けて行うものであるならば、基準イオンは、非常に長い時間をかけて走査されないであろう。本明細書の背景部分で説明したように、例えば、5 a m u 毎秒の走査率で質量 4 1 4 から質量 5 0 2 へ走査するのに 1 8 秒かかる。

【0039】本発明にしたがって、第 1 の補助 AC 双極子電圧は、狭く選択された質量範囲のサンプライオンが q_z の選択された第 1 の値でイオントラップから放出されるように計算されたトラップに印加される。この情報、および参照イオンの正確な質量数を知ることから、主トラッピング電圧が通常の低速走査技術に従ってランプ (ramp) されるように、1 秒以下でサンプライオンの放出時間からオフセットされる時間で基準イオンが放出される第 2 の補助周波数の値を計算することが相対的に容易である。典型的に、イオントラップがデジタルアナログコンバータ (DAC) を使用し、イオントラップを走査する AC トラッピング電圧の絶対値を制御し、ランプする。質量単位毎の DAC 工程数を増加させ、DAC 工程の各々のドウェル時間 (dwell time) をも増加させることによって、低速走査率が達成され得る。

【0040】図 4 (d) は、本発明の 2 重補助 AC 電圧を使用するイオントラップ内容物の低速走査を示す。第 1 の周波数が、図 4 (c) に示されたものに実質的に識別的である質量スペクトルを生じさせることがわかる。この質量スペクトルにスーパーインポーズしたものは、ピーク “R_i” で基準イオンを放出するために使用される第 2 の補助 AC 双極子電圧の存在によって生じた質量スペクトルである。説明したように、それぞれ第 1 および第 2 の補助電圧は選択され、ピーク “S” およびピーク “R_i” が接近した間隔にされる。

【0041】この技術の正確さが、高い質量イオンが低い質量イオン前にトラップ外で走査されるときに実質的に改良されることがわかる。ここで、高質量イオンがサンプライオンであるか基準イオンであるかは問題ではない。この理由は十分に理解されていないが、走査オーダーの重要性はどのようにイオンがイオントラップ内に分布するか起因すると信じられている。特に、低質量イオンが、イオントラップの中心よりもさらに離れたところに向かう高質量イオンよりもイオントラップの中心に近いイオントラップ内の占有位置に向かうことがわかる。本質的に、異なる質量のイオンがトラッピングボリューム内の異なる“層”または“殻”を占有する。最初に高質量次いで低質量を走査して改良された結果が、こ

れらの層が除かれる方法に関係すると信じられている。トラッピングポテンシャルのソースである疑似ポテンシャルウェルデプスが質量に反転的に関係することが知られている。よって、小さいポテンシャルウェルデプスを有する大きい質量が、平均で、イオントラップの中心からさらに認められることが期待される。

【0042】図 5-8 は、低質量イオン前にイオントラップ外で高質量イオンを走査して得られた分解能の改良を示す。図 5 は、質量 1 3 1 の放出に従って (1 6 3. 5 K H z の周波数で) 質量 2 6 4 の放出を示す。この質量スペクトルの分解能が非常に良好であることがわかる。図 6 は同じ実験を示すが、質量 2 6 4 の放出周波数が 1 6 4. 5 K H z に変えられ、質量 1 3 1 が質量 2 6 4 に近い時間で放出される。再度、良好な分解能が得られた。図 7 および図 8 において、質量 2 6 4 の放出周波数が 1 6 5. 5 および 1 6 6. 6 K H z にそれぞれ変えられ、どちらの場合においても質量 2 6 4 が質量 1 3 1 の後に放出された。図 7 および図 8 のスペクトルにおいて、質量 1 3 1 の分解能が明瞭に分解された。

【0043】好適実施例において、高質量イオンが最初にイオントラップの外で走査されるが、本発明が従来技術の低質量から高質量へ走査する方法に連携して使用されるとき本発明の多くの利点が現れる。

【0044】本発明の校正技術を使用するとき、イオントラップに導入される基準イオンの量を制御することは容易であるが、導入されるサンプライオンの量を制御することは一層難しい。しかし、上述のとおり、最適な質量の分解能が、トラップ内のサンプライオン量の全部が一定、最適レベルに保たれるとき、非常に高められる。本発明の他の態様において、サンプルおよび基準イオンのイオン化時間が個々に制御され、一定レベルでサンプライオンの数が保たれる。これは、可変時間周期 t_1 中にトラップの内容物を最初にイオン化することによって達成される。この最初のイオン化工程中にサンプライオンは、上述および米国特許出願代 0 7 / 9 2 3 0 9 3 号で説明したように広帯域の補助電圧の印加によってトラップに遊離され、サンプライオンのみが、例えば広帯域補助電圧が、イオントラップから放出されるように形成される他のイオン全部を生じさせるように、イオントラップに残される。その後、第 2 のイオン化工程が時間周期 t_2 の間に行われる。この第 2 のイオン化工程の間、補助的広帯域電圧がイオントラップに再び印加され、不必要なイオンを除去する。しかし、このときに、補助電圧がサンプルおよび基準イオンの両方を許容するようにあつたえられ、トラップイオンに残される。好適実施例において、補助的広帯域放出電圧がイオン化工程中に印加されるが、不必要なイオンの放出が各々のイオン化工程後に起こり得ることが、当業者にはわかるであろう。

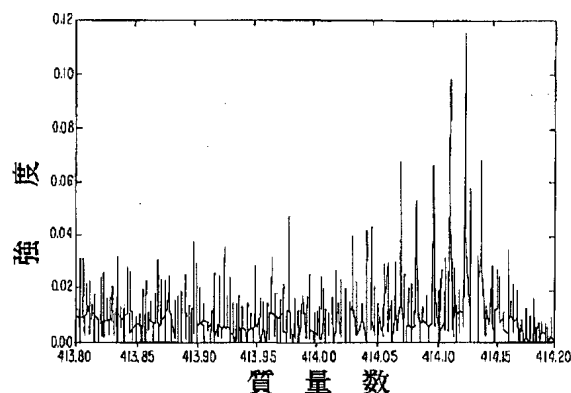
【0045】基準材料の濃度が C_1 として与えられ、一定に保たれるならば、基準イオンに帰し得るイオントラ

ップの電荷量が $Q_r = K_r \cdot C_r \cdot (t_2)$ であり、ここで K_r は基準材料のイオン化率に関する一定値である。 K_r は決定可能であることが明白である。同様に、サンプルイオンに帰し得るトラップの電荷量は $Q_s = K_s \cdot C_s \cdot (t_1 + t_2)$ であり、ここで C_s はサンプル濃度であり、 K_s はサンプルのイオン化率に関する決定可能な一定値である。よって、サンプル濃度が変化すると、 t_1 は全電荷 ($Q_r + Q_s$) が一定であるように変化される。この場合、サンプルイオンの空間電荷条件が、質量軸を固定するために使用される基準イオンの固定した濃度の存在においてさえ、大きい濃度変化にわたって一定に保たれる。

【0046】イオントラップの継続的走査の間で質量軸の不安定性を除去するために本発明の技術を使用するとき、継続的走査を平均することによって質量スペクトルの信号対雑音比を改良するための標準的な方法が効果的に使用され得る。それにもかかわらず、イオントラップが対象のイオンの最適な数のみを一定にすることを本発明の技術が確実にすることから、単一の質量走査が、最大の感度を提供し、信号対雑音比を改良するために走査を平均する必要性が大幅に減少される。信号対雑音比が時間と共に線形的に増加する走査数の平方根として増加することから、時間の平方根に比例して改良する信号対雑音比の走査結果を平均する。また、信号対雑音比はイオン化時間と共に線形的に改良する。したがって、最適なイオン化時間が信号対雑音比を改良するうえでより一層顕著な因子である。

【0047】本発明がその好適実施例に関連して説明さ

【図 1】



れたが、説明されたものに対する他の変形物および同等物が当業者にとって明らかであろう。したがって、発明の範囲が、添付の特許請求の範囲によってのみ制限されることを意図とする。

【図面の簡単な説明】

【図 1】低速走査率を使用する通常の動作条件下での P A T B A のサンプルを含むイオントラップの内容物の質量スペクトルである。

【図 2】本発明に従ってトラップから不必要な高質量イオンを除去した後の、図 1 と同一のサンプルを含むイオントラップの内容物の質量スペクトルである。

【図 3】図 2 の質量スペクトル部分の拡大図である。

【図 4】図 4 (a) - (d) は、図による説明を目的として使用した質量スペクトルの簡単な説明図である。

【図 5】イオントラップ外のイオンの質量走査のオーダーの効果を示す、本発明の方法を使用して得られた質量スペクトルである。

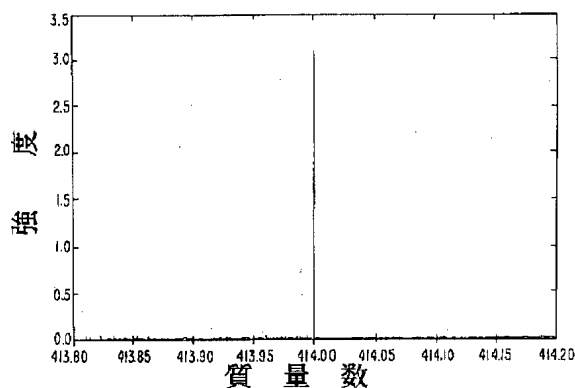
【図 6】イオントラップ外のイオンの質量走査のオーダーの効果を示す、本発明の方法を使用して得られた質量スペクトルである。

【図 7】イオントラップ外のイオンの質量走査のオーダーの効果を示す、本発明の方法を使用して得られた質量スペクトルである。

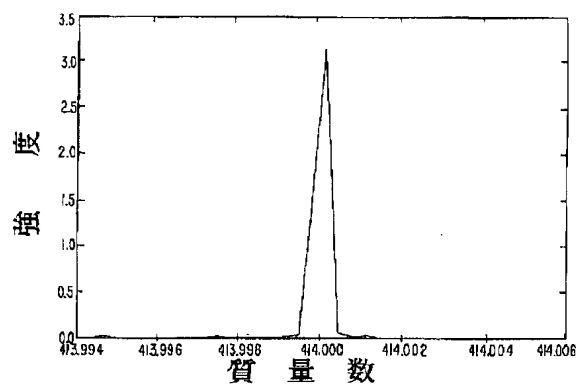
【図 8】イオントラップ外のイオンの質量走査のオーダーの効果を示す、本発明の方法を使用して得られた質量スペクトルである。

【符号の説明】

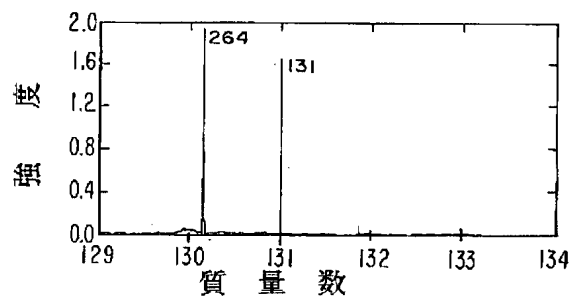
【図 2】



【図 3】

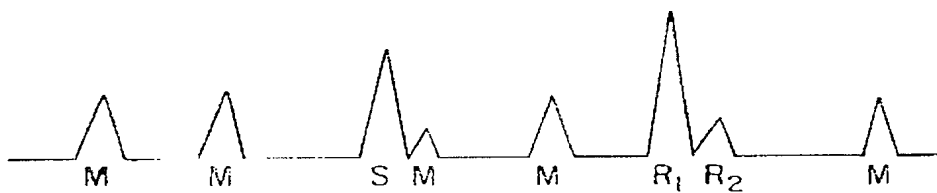


【図 5】

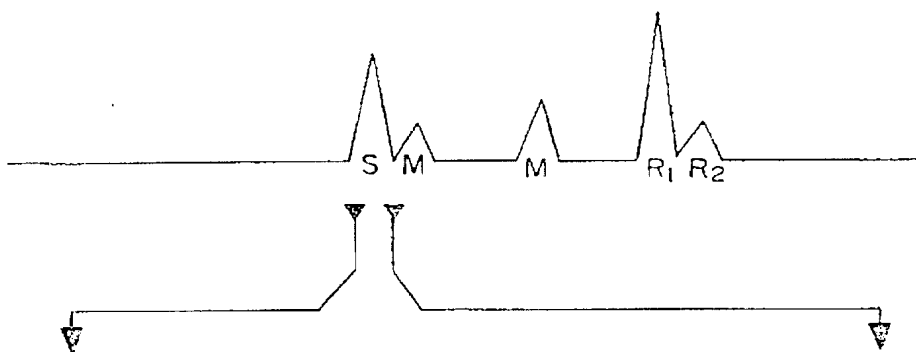


【図 4】

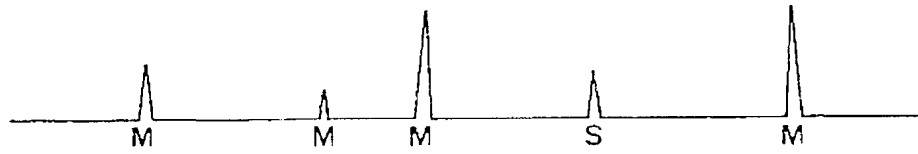
(a)



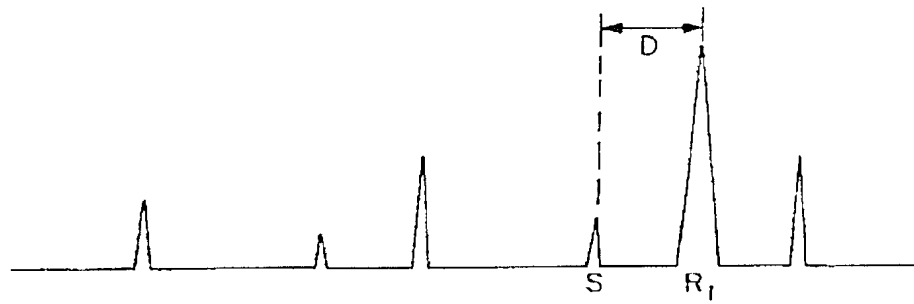
(b)



(c)

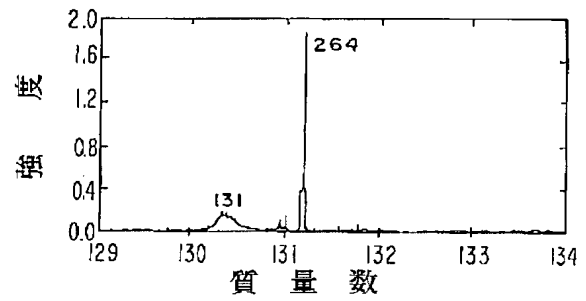
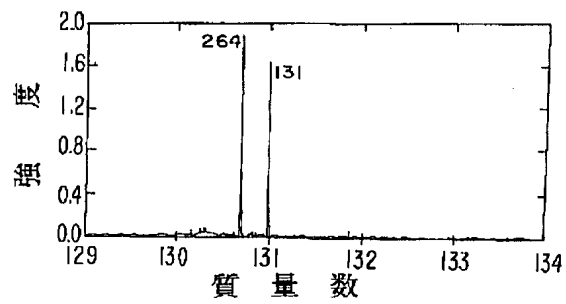


(d)

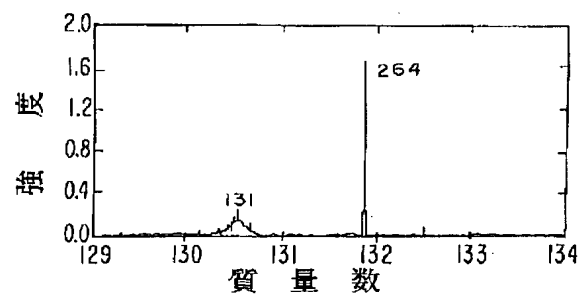


【図 6】

【図 7】



【図 8】



フロントページの続き

(72)発明者 エドワード・ジー・マークウェット
アメリカ合衆国カリフォルニア州オークラ
ンド、51エス・テー・ストリート 342

(72)発明者 レイモンド・イー・マーチ
カナダ国オンタリオ州ピーターボロウ（番
地なし）、トレント大学 化学学科内
(72)発明者 フランク・エー・ロンドリー
カナダ国オンタリオ州ピーターボロウ（番
地なし）、トレント大学 化学学科内